

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者を対象とするエタネルセプト療法
(英語) Etanercept therapy for patients with Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) who showed insufficient response to systemic corticosteroid therapy

研究開発実施期間: 令和3年4月1日～令和7年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 阿部理一郎
(英語) Riichiro Abe

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人新潟大学・医歯学総合研究科皮膚科・教授
(英語) Niigata University Medical and Dental Hospital, Division of Dermatology, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

【研究背景】

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome; SJS) /中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis; TEN) とは、主に薬剤によって引き起こされる致死的な重症薬疹である。発熱などの全身症状と共に皮膚・粘膜に広範囲の紅斑・びらんをきたし、重篤な視力障害などの後遺症を認めることもある。本邦では表皮剥離が体表面積の10%未満はSJS、10%以上はTENと定義されている。治療はステロイド全身療法 (systemic steroid therapy; SST) や免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) などがある。しかし、厚生労働科学研究班の疫学調査 (2005年～2007年の3年間) によると、SJS/TENでの死亡率はそれぞれ3%と19%であったが、2016年～2018年の調査において、SJS/TENでの死亡率はそれぞれ4.1%と29.9%であった。このように既存の治療法では、いまだ有意な改善が見られていないばかりか、死亡率の増加が認められている。特に2014年にSJS及びTENに対してIVIg療法が保険適応されたにもかかわらず、死亡率の悪化が見られており、新規の治療開発は、喫緊の課題である。

TNF- α 阻害は、SJS/TENにおいて、グラニューライシンを介する表皮細胞死を抑制し、予後を改善することが期待される。ETNは完全ヒト型可溶性TNF- α /LT α レセプター製剤であり、TNF- α 及びLT α を、おとりレセプター

として捕捉し、細胞表面のレセプターとの結合を阻害することで、薬効を示すと考えられている。

諸外国では既にエタネルセプト (etanercept : ETN) による SJS/TEN の治療が施行されており、その有用性が報告されている。台湾で行われた、ETN とコルチコステロイドの効果を比較する SJS/TEN 患者 96 症例の無作為化試験において、ETN は、SJS/TEN 患者の臨床転帰を改善し、予測死亡率も改善した (予測率と観測率、それぞれ 17.7%と 8.3%)。また、イタリアで報告されたケーススタディでは、SJS/TEN 患者 10 症例全例が治療に迅速に反応し、副作用もなく改善した。また、高い予測死亡率にもかかわらず、死亡した患者はいなかった。SJS/TEN に対する ETN 療法については、海外論文の総症例数 69 例に対して ETN 療法が施行されており、うち 65 例 (有効率 : 91%) に臨床症状の改善が認められていた。また、安全性に関しては、現在までの他疾患に対する副作用並びに国内外における SJS/TEN に対する ETN 療法の臨床文献から見て、特に問題となるものはなかった。アメリカ・カナダでも医師主導治験が予定されており、ETN 療法は世界的に注目されている。以上のことから、SST により効果不十分であった SJS/TEN 患者を対象とした ETN 療法を計画した。

【研究開発項目】

以下の 2 項目を研究開発項目として実施した。

(1) ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者を対象とするエタネルセプト療法の研究 :

SST により効果不十分であった SJS/TEN 患者を対象に、エンブレル®皮下注ペン (ETN0) 50 mg を週 1 回投与し、有効性及び安全性を評価する。有効性・安全性を証明することで、本邦での SJS/TEN におけるエタネルセプトの使用を増やし、SJS/TEN の死亡率低下につなげる。

(2) SJS/TEN におけるステロイド不応となるリスク予測のバイオマーカーの同定 :

ステロイド不応患者の血清を、Multi-plex 法によりサイトカイン及びケモカインを網羅的解析し、ステロイド反応患者の血清を比較し、ステロイド不応例となるリスク予測のバイオマーカーを同定する。

【研究開発の概要】

(1) ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) 及び中毒性表皮壊死症 (TEN) 患者を対象とするエタネルセプト療法の研究 :

人口 100 万人/年あたりの患者数は SJS で年間 0.7 人、TEN で年間 0.3 人と、SJS/TEN は希少疾患であり、致死率の高い疾患であることから、多施設共同、非盲検、単群試験を計画した。目標症例数は 10 例とした。

選択基準 : SST (プレドニゾロン換算 20mg/日以上) を 2 日以上継続しているが、効果不十分であり、追加治療が必要な 20 歳以上の症例

試験薬の投与方法 : 登録後 1 日以内に ETN0 50 mg/1.0 mL を投与し (Day 1)、Day 8、Day 15 の時点で再上皮化が完了していない場合は、追加投与した。(観察期間 : Day 1~Day 29)

併用制限・禁止療法 : SST は再上皮化完了後に減量可とし、増量は不可とした。その他、IVIg や血漿交換療法、他の TNF α 阻害薬、シクロスポリン等は併用不可とした。

評価項目 : 観察期間中、以下の評価項目を設定し、評価した。

主要評価項目 : 再上皮化完了までの期間 (日数)

副次評価項目 :

【有効性】

- ① 皮膚症状の進行停止までの期間 (日)
- ② 入院期間 (日)
- ③ Day 29 までの死亡率
- ④ 病勢評価スコア (各スコア及び合計スコア)
- ⑤ 角結膜上皮欠損スコア

⑥ 再上皮化の有無

【安全性】

- ① 有害事象の発現状況（有害事象名、発現日、重篤性、重症度、研究薬との因果関係、転帰、転帰日）
- ② 感染

症例登録期間：2021年10月1日～2023年12月31日

登録症例数：8例（男性5例/女性3例、平均年齢63.4±20.74歳、SJS 5例/TEN 3例）

投与回数：1回が1例（12.5%）、2回が4例（50.0%）、3回が3例（37.5%）であった。

主要評価項目：再上皮化完了（表皮剥離面積0%）までの期間（日）の中央値は10.0日、平均値は12.8±5.52日で、既知のステロイド治療群のデータである16.7日に比べて劣らなかった。95%信頼区間、(p値)は、(8.1、17.4) (p=0.0828) で統計的に有意でなかった。

有害事象：有害事象は6例（75.0%）に認めたが、全ての事象において研究薬との因果関係はなかった。重症度はいずれも軽度または中等度であった。死亡例や投与中止に至った症例はなかった。

(2) SJS/TENにおけるステロイド不応となるリスク予測のバイオマーカーの同定：

解析サンプル：ステロイド不応患者（8例）、ステロイド反応患者（14例）の血清

解析手法：Bio-Rad 48-Plex Screening Panel b-NGF, CTACK, Eotaxin, FGF, G-CSF, GM-CSF, GRO-a, HGF, IFN-a2, IFN-g, IL-1a, Hu IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-2Ra, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-12(p40), IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-18, IP-10, LIF, M-CSF, MCP-1(MCAF), MCP-3, MIF, MIG, MIP-1a, MIP-1b, PDGF-bb, RANTES, SCF, SCGF-b, SDF-1a, TNF-a, TNF-b, TRAIL, VEGF)

背景疾患：ステロイド不応患者の多くは、悪性腫瘍（62.5%）と2型糖尿病（25%）の病歴を有していた。悪性腫瘍治療歴のある患者全員が、免疫チェックポイント阻害剤による治療を受けていた。

解析結果：多形紅斑（n=7）および健常対照（n=15）と比較して、急性期SJS/TENではTNF- α が有意に高かった（それぞれP<0.05、P<0.001）。ステロイド治療前後で比較すると、ステロイド治療で改善した症例ではTNF- α が有意に減少した（P<0.05）。一方、ステロイド治療抵抗性の症例では有意差はなく、3例でTNF- α の上昇がみられた。

【研究成果概要】

(1) ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN）患者を対象とするエタネルセプト療法試験：

登録した8例全ての症例でETNによる有効性を認め、再上皮化完了までの日数が短い傾向にあった。有害事象は6例に認めたが、いずれも研究薬との因果関係はなく、死亡症例や投与中止に至った症例は認めなかった。本研究において、SJS/TEN患者に対するETN0投与は有効であり、初回投与から29日目までは安全であることが示唆された。

(2) ステロイド治療不応例患者の血清を用いて、Multi-plex法によりサイトカイン及びケモカインを網羅的に解析し、ステロイド不応例となるリスク予測のバイオマーカーを同定する研究：

ステロイド不応患者血清を用いてマルチプレックス法によるサイトカイン・ケモカイン多項目解析を行った結果、ステロイド治療抵抗性は、ステロイド療法後のTNF- α の減少が不十分であることを示唆していた。TNF- α は、治療標的であると同時に、ステロイド治療抵抗性のバイオマーカーとなる可能性があると考えた。

【今後の展望】

本研究により、SST で効果不十分であった SJS/TEN 患者に対する ETN 療法の有効性と安全性について、一定の有効性と安全性が示唆された。特に、再上皮化までの期間が既知のステロイド治療と同等以上の結果であった点、また重篤な有害事象が認められなかった点は、ETN が新たな治療選択肢となり得る可能性を示している。今後は、より多くの症例を対象とした医師主導治験により、さらなる有効性と安全性の検証が必要である。また、ステロイド不応となる患者の特性を明らかにするためのバイオマーカー研究についても、今回の解析結果をもとに、候補分子を絞り込んだ大規模検証研究が求められる。特に、早期における予後予測因子の同定は、個別化医療の実現に向けた重要な一歩となる。

さらに、国際的にも注目されている ETN 療法の国内外の知見を統合し、グローバルスタディへの発展を目指すことも視野に入れている。将来的には、SJS/TEN に対する標準治療としての確立を目指し、医療現場での実装を推進していきたい。

○学会・シンポジウム等における発表

1. ステロイド全身療法不応の Stevens-Johnson 症候群および中毒性表皮壊死症に対するエタネルセプト療法医
師主導治験 ，口頭，荻根沢真帆子，阿部理一郎，第 403 回地方会例会，2021/9/11，国内.
2. ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）及び中毒性表皮
壊死症（TEN）患者を対象とするエタネルセプト療法，口頭，荻根沢真帆子，阿部理一郎，第 52 回日本皮
膚免疫アレルギー学会学術大会，2022/12/16～18，国内.
3. A multicenter single-arm study of etanercept treatment in Stevens-Johnson syndrome (SJS) and
toxic epidermal necrolysis (TEN) and biomarkers of systemic steroid therapy resistance, ポスタ
ー，荻根沢真帆子，阿部理一郎，International Societies for Investigative Dermatology (ISID)
2023，2023/5/10～13，国内.

Background

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe, life-threatening cutaneous adverse reactions, primarily triggered by medications. These conditions present with widespread erythema and mucocutaneous erosions, accompanied by systemic symptoms such as fever. Patients may suffer long-term sequelae, including severe ocular complications. In Japan, cases involving <10% body surface area (BSA) detachment are classified as SJS, while those with $\geq 10\%$ BSA involvement are defined as TEN. Despite treatments such as systemic corticosteroid therapy (SST) and intravenous immunoglobulin (IVIg), the mortality rates for SJS and TEN remain high (4.1% and 29.9%, respectively, in the 2016-2018 national survey in Japan), with no significant improvement over the past decade. Notably, even after IVIg was covered by insurance in 2014, outcomes have not improved, underscoring the urgent need for new therapeutic options.

Etanercept (ETN), a fully human soluble TNF- α /LT α receptor fusion protein, inhibits TNF- α -mediated pathways, which are implicated in granulysin-driven keratinocyte death in SJS/TEN. Clinical reports from Taiwan and Italy have suggested its efficacy and safety in treating SJS/TEN. For instance, a Taiwanese RCT demonstrated significantly better survival and outcomes with ETN compared to corticosteroids. Meta-analyses suggest clinical improvement in 91% of treated cases without serious adverse effects. Physician-initiated clinical trials are also planned in North America, highlighting growing global interest in ETN therapy for SJS/TEN.

Research Objectives

- (1) To evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with SJS/TEN refractory to systemic steroid therapy.
- (2) To identify predictive biomarkers for steroid non-responsiveness using serum cytokine/chemokine profiling.

Project Overview

(1) Etanercept Clinical Study for Refractory SJS/TEN

A multicenter, open-label, single-arm clinical trial was conducted targeting patients aged ≥ 20 years who showed inadequate response to SST (≥ 20 mg/day prednisolone equivalent for ≥ 2 days). Patients received subcutaneous ETN 50 mg once weekly. Additional doses were administered on Days 8 and 15 if re-epithelialization was incomplete. The primary endpoint was the time to complete re-epithelialization. Secondary endpoints included hospitalization duration, mortality by Day 29, skin progression cessation time, disease severity scores, ocular involvement, and safety.

Between October 2021 and December 2023, 8 patients (5 male, 3 female; mean age 63.4 years) were enrolled (SJS: 5, TEN: 3). The median time to complete re-epithelialization was 10.0 days (mean 12.8 ± 5.5 days), comparable to historical steroid data (16.7 days), though the difference was not statistically significant (95% CI: 8.1-17.4; $p = 0.0828$). Adverse events occurred in 6 patients (75%), but none were attributed to ETN. No serious events or deaths occurred during treatment.

(2) Biomarker Identification for Steroid Non-Responsiveness

Serum samples from 8 steroid non-responders and 14 responders were analyzed using the Bio-Rad 48-Plex Cytokine/Chemokine Panel. The aim was to comprehensively identify cytokines and chemokines that differ between the two groups to establish predictive biomarkers for poor response to corticosteroids. Multiplex analysis suggested insufficient suppression of TNF- α after steroid therapy. TNF- α may serve not only as a therapeutic target but also as a biomarker for steroid resistance.

ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載



公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報（有効成分）、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

例 1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）の Y Z キナーゼ阻害活性

○ 課題名：化合物 X の Y Z キナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

例 2. 標的（Y Z キナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 課題名：化合物 X を有効成分とする Y Z キナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発

○ 課題名：化合物 X を有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、Y Z キナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物 X の具体的な開示も避ける。